

益消方对自发性糖尿病模型 KK_{Ay} 小鼠认知功能影响的 Morris 水迷宫观察

孙 露 田文杨 丛佳林 白 颖 黄举凯 程淑莉 张 力 吴淑馨 孙宏峰 杨晓晖

(北京中医药大学东方医院, 北京, 100078)

摘要 目的:探讨益消方对糖尿病 KK_{Ay} 小鼠学习记忆行为的影响。方法:24 只雄性 KK_{Ay} 小鼠随机分为模型组及中药组,12 只雄性 C57BL/6J 小鼠为正常组。中药组予以中药复方益消方灌服,模型组及正常组予灌服等量蒸馏水,在灌胃 4 周和 8 周后分别进行 Morris 水迷宫观察。采用 Morris 水迷宫图像自动采集和软件分析系统记录逃避潜伏期、游泳轨迹、圆台穿越次数、初始角度等。结果:定位航行试验中,与正常组比较,灌胃 4 周、8 周后模型组逃避潜伏期均明显延长,差异有统计学意义($P < 0.05$);灌胃 8 周后,中药组逃避潜伏期在训练第 4、5 天时与模型组比较明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。空间探索试验中,灌胃 8 周后模型组目标象限游泳时间占总时间百分比、圆台穿越次数较 4 周后有所减少,且与正常组及中药组差距增加,初始角度与正常组比较明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果显示益消方缩短糖尿病动物模型小鼠逃避潜伏期,增加原圆台穿越次数及目标象限游泳时间。结论:益消方具有一定延缓糖尿病小鼠认知功能障碍发生进程的功功,改善其学习记忆行为。

关键词 益消方;KK_{Ay} 小鼠;Morris 水迷宫;认知功能;自发性糖尿病;模型

Effects of Yixiao Decoction on the Cognitive Function of KK_{Ay} Mice with Spontaneous Diabetes Mellitus in Morris Water Maze

Sun Lu, Tian Wenyang, Cong Jialin, Bai Ying, Huang Jukai, Cheng Shuli, Zhang Li, Wu Shuxin, Sun Hongfeng, Yang Xiaohui

(Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract Objective: To observe the improve effects of traditional Chinese medicine (TCM) Yixiao Decoction on learning, memory behavior of the KK_{Ay} mice. **Methods:** A total of 24 male KK_{Ay} mice were randomly divided into model group and TCM group. A total of 12 male C57BL/6J mice were normal group. The mice of different groups were treated with relevant medicinal respectively by intragastrical method, as the TCM group were fed with Yixiao Decoction. The model group and normal group were fed with distilled water. All groups of mice were performed Morris water maze behavior test respectively when the finish of gavage for 4 and 8 weeks. The Morris water maze's tracking and analytic system of the experiential animal trace was adopted to record the escape latency, the swimming trajectory of the space exploration test, times across the platform and initial angle, etc. **Results:** Compared with the normal group, the escape latency of the model group was obviously increased at 4 and 8 weeks after intragastric administration ($P < 0.05 =$). And the Chinese medicine group was shorter than that of the model group on the 4th and 5th day after 8 weeks of gastric administration ($P < 0.05 =$). In the space exploration test, the percentage of time in target quadrant and the crossing times of model group decreased after 8 weeks in contrast with 4 weeks. The difference between the model group and normal group, traditional Chinese medicine group was increased and the initial angle was significantly increased compared with normal group ($P < 0.05 =$). The results showed that Yixiao Decoction could shorten the escape latency of diabetic mice, increase the number of times of traversing the original platform and swimming time in the target quadrant. **Conclusion:** Yixiao Decoction has the effects of delaying the occurrence of cognitive impairment in diabetic mice and improving their learning and memory behavior.

Key Words Yi Xiao Decoction; KK_{Ay} mice; Morris water maze; Cognitive function; Spontaneous diabetic; Model

中图分类号:R587.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.017

国内外研究^[1-2]已显示糖尿病是导致认知功能下降和痴呆的重要危险因素,糖尿病认知功能障碍(Diabetic Cognitive Impairment, DCI)是糖尿病严重

慢性并发症之一,其发病率为 25%~36%^[3]。糖尿病患者与普通人群相比发生痴呆的风险较高^[4],主要表现为学习记忆功能减退等方面,给患者及家属

基金项目:高等学校博士学科点专项科研基金项目博导类(20110013110004)

作者简介:孙露(1992.09—),女,硕士,研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症, E-mail:673307349@qq.com

通信作者:杨晓晖(1968.02—),男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症, E-mail:yxh0616@126.com

的生活带来不便。糖尿病认知功能障碍的发病原因及潜在机制目前尚不明确,亦缺乏特异性的防治措施,而我国糖尿病患者人数众多、医疗负担较重,因而寻求早期干预及治疗方法具有重要意义^[5]。

目前有关糖尿病脑病的实验研究显示多种中药及有效成分如三七总苷^[6]、黄芪多糖^[7]、夏枯草^[8]、大黄酒^[9]等具有抗氧化、抗炎、抗衰老、减少神经元损伤等脑保护作用。中药复方益消方由黄芪、三七、夏枯草等中药组成,前期研究提示^[10]该方可改善自发性 KKAy 糖尿病小鼠的糖脂代谢紊乱,还具有减少神经元损伤、延缓神经元减少的作用。本研究主要探讨运用 Morris 水迷宫观察中药复方益消方对糖尿病动物模型小鼠在学习记忆行为方面的影响,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物 12 只 13 周龄雄性 SPF 级 C57BL/6J 小鼠和 30 只 13 周龄雄性 SPF 级 KKAy 小鼠,均购自北京华阜康生物科技股份有限公司,动物许可证号:SCXK 京 2014-0004,于北京中医药大学东方医院动物中心饲养,C57BL/6J 小鼠予普通饲料喂养,KKAy 小鼠予高脂饲料(许可证号:SCXK 京 2014-0008)(含猪油、蔗糖、蛋黄粉、玉米、大豆油等组分)喂养,均自由饮食。经 1 周适应性饲养,断尾取血测 KKAy 小鼠空腹血糖,以 2 次空腹血糖值均高于 13.9 mmol/L 为糖尿病模型判断标准。

1.2 方法

1.2.1 分组与给药 12 只 C57BL/6J 小鼠为正常组,随机分为灌胃 4 周和 8 周组(各 6 只)。随机选取糖尿病模型 KKAy 小鼠 24 只,分模型组和中药组(各 12 只);再各自随机分为 2 个小组,即灌胃 4 周和灌胃 8 周组(各 6 只)。中药复方益消方由北京中医药大学东方医院中药房提供。KKAy 小鼠等效剂量给药量按临床成人每公斤体质量用药量的 10 倍计算,中药组按 7.7 g/(kg·d)灌服益消方,模型组、正常组灌服同等体积蒸馏水,在灌胃 4、8 周后进行水迷宫测试。

1.2.2 Morris 水迷宫行为测试 水迷宫为一直径 1.2 m、高 0.5 m、深 0.3 m 的不锈钢圆形水池,水池第一象限内放入直径 9 cm 的圆台,置于水面下 1 cm。池水中加入钛白粉,混匀呈乳白色,以使动物视觉无法辨认池内站台位置,池内水温 25~27℃。计算机摄像系统自动监测小鼠在水池中的游泳情况,并通过软件分析获取实验数据。整个水迷宫测试连续 6 d,分定位航行实验和空间探索实验 2 个阶段。

1.2.2.1 定位航行试验 历时 5 d,第 1 天为适应性训练,再进行水迷宫实验。第 2 天至第 5 天为定位航行实验,每天训练 2 次,4 个象限的入水点每次随机选一处将小鼠面朝池壁放入池水,记录 120 s 内小鼠从入水到寻到圆台所用的时间为逃避潜伏期。若小鼠在 120 s 内未能找到圆台,引导至站台放置 30 s,引导其学习和记忆,此时逃避潜伏期记为 120 s。在训练及测试过程中圆台位置保持不变。

1.2.2.2 空间探索试验 第 6 天撤除圆台,随机选一入水点将小鼠面朝池壁入水,系统自动记录 120 s 内小鼠:1)游泳轨迹;2)目标象限(第一象限)滞留时间占总时间百分比;3)初始角度:小鼠躯体长轴指向与站台中心的夹角(°),数值越小表示学习记忆能力越高;4)穿越圆台位置的次数,评估小鼠空间记忆能力。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组样本间差异的比较用单因素方差分析(one-way ANOVA),2 组间均数比较采用 LSD 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 定位航行试验 逃避潜伏期用于检测小鼠的空间学习及记忆能力,时间越短能力越强,反之则越弱。经过 1 天的适应性训练,第 2 天开始灌胃 4 周(即 18 周龄)的模型组与正常组比较,逃避潜伏期差异有统计学意义($P < 0.05$),说明模型组小鼠已经出现了空间学习和记忆能力的受损,且随着病程延长,逃避潜伏期增加,空间学习记忆能力受损程度逐渐加剧;中药组逃避潜伏期至灌胃 8 周后训练第 4、5 天即与正常组差距逐渐缩短,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),中药灌胃 8 周(即 22 周龄)后较 4 周组逃避潜伏期无明显增加。见表 1。提示灌胃中药复方益消方对 KKAy 小鼠的认知损害具有一定程度的改善作用。

2.2 空间探索试验 撤除圆台后灌胃 4 周、8 周后各组小鼠游泳轨迹图分别见图 1、图 2,各组目标象限游泳时间占总时间百分比比较及其误差条形图分别见表 2、图 3,初始角度及穿越圆台次数比较及其误差条形图分别见表 3、图 4。

经过 4 d 定位航行试验之后,小鼠对水迷宫圆台的空间位置有了不同程度的记忆,撤除圆台后,系统记录的游泳轨迹反映小鼠对寻找圆台的不同搜索策略。图 1、图 2 及表 2 显示,正常组小鼠在目标象限内的寻找路程和时间较其他象限均长;模型组目

表 1 3 组小鼠定位航行试验中逃避潜伏期($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	逃避潜伏期			
	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
正常组				
4 周组	38.51 ± 19.01 [△]	34.08 ± 18.56 [△]	30.59 ± 21.03 [△]	24.75 ± 12.62 [△]
8 周组	42.30 ± 32.08 [△]	35.17 ± 30.80 [△]	27.69 ± 26.60 [△]	22.30 ± 17.70 [△]
模型组				
4 周组	63.46 ± 34.73 [*]	57.48 ± 30.07 [*]	52.34 ± 32.09 [*]	54.46 ± 30.20 [*]
8 周组	68.12 ± 33.76 [*]	63.95 ± 32.84 [*]	59.52 ± 29.26 [*]	55.78 ± 31.36 [*]
中药组				
4 周组	53.87 ± 32.39	46.64 ± 33.01	38.26 ± 26.95	33.65 ± 22.70 [△]
8 周组	57.41 ± 27.43	49.80 ± 25.83	34.91 ± 32.25 [△]	32.69 ± 23.62 [△]

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

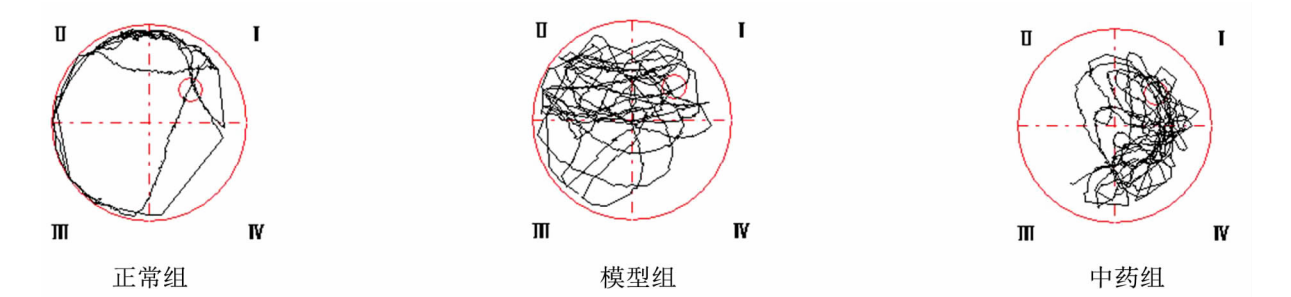


图 1 4 周组空间探索试验中撤除圆台后各组小鼠游泳轨迹图

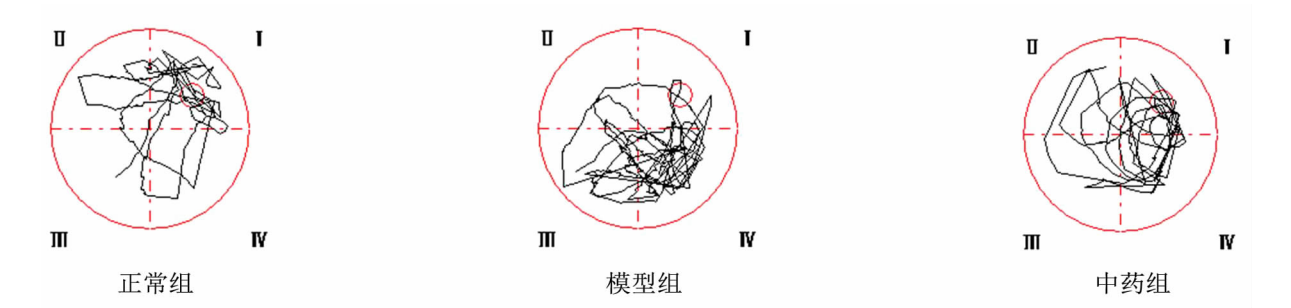


图 2 8 周组空间探索试验中撤除圆台后各组小鼠游泳轨迹图

表 2 目标象限(第一象限)所占总时间百分比
($\bar{x} \pm s, \%, n = 6$)

组别	4 周组	第 8 组
正常组	32.22 ± 13.91	33.34 ± 18.34
模型组	28.30 ± 9.86	20.10 ± 11.49
中药组	28.67 ± 9.56	30.69 ± 22.50

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

标象限游泳路程及时间较正常组、中药组均短,其对原圆台记忆能力与中药组比较有一定差距;图 3 显示,灌胃 8 周后中药组与正常组的目标象限时间占总时间百分比的差距较 4 周组有所减小,而模型组与正常组的差距加大。表 3、图 4 显示,灌胃 8 周后模型组与正常组中初始角度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而中药组初始角度与穿越圆台次数较模型组均有一定改善。

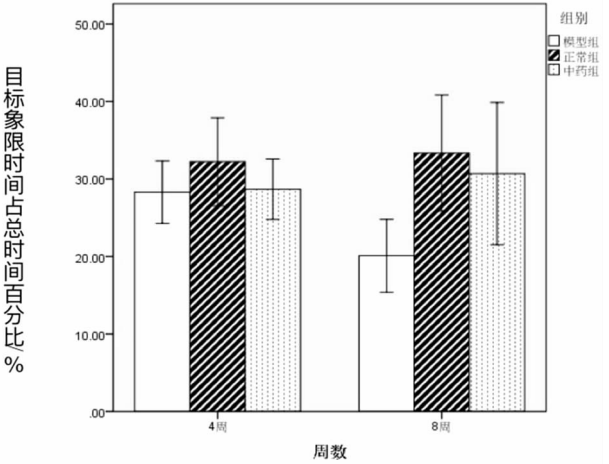


图 3 目标象限时间占总时间百分比的误差条图

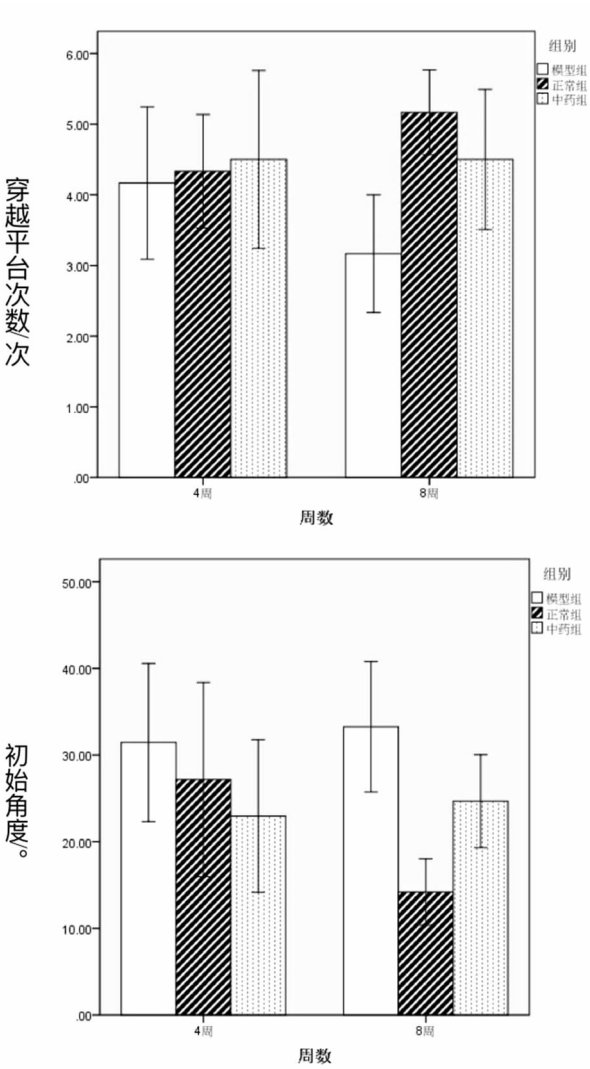


图 4 穿越圆台次数及初始角度的误差条图

表 3 初始角度和穿越圆台次数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	初始角度(°)		穿越圆台次数(次)	
	4 周组	8 周组	4 周组	8 周组
正常组	27.17 ± 27.44	14.20 ± 9.38 [△]	4.00 ± 1.78	5.16 ± 1.47
模型组	31.45 ± 22.35	33.25 ± 18.42 [*]	4.16 ± 2.63	3.16 ± 2.04
中药组	22.95 ± 21.58	24.66 ± 13.13	4.50 ± 2.41	4.50 ± 2.42

注:与正常组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, $^{\Delta} P < 0.05$

3 讨论

Morris 水迷宫是 20 世纪 80 年代由英国生理学家 Morris 设计并应用于评估啮齿类动物学习记忆功能的重要工具^[11],现已广泛应用于认知功能方面的研究。王宪玲等^[12]对 KKAy 糖尿病小鼠早期认知功能 Morris 水迷宫实验的研究,发现发病 6 周时小鼠轻度认知功能障碍已出现,发病 12 周时认知受损明显加重,并认为 KKAy 小鼠可作为研究糖尿病脑病的一种较好的动物模型。张静^[13]在研究自发性 2 型糖尿病 KKAy 小鼠的认知功能障碍时,发现 18 周龄的小鼠已经出现了认知功能障碍。Yin H

等^[14]研究自发性肥胖 2 型糖尿病 KKAy 小鼠认知功能改变及随病程的变化,对 3、5 和 7 个月龄的 KKAy 小鼠认知检测,结果发现 KKAy 小鼠在 3 个月龄时进行 Morris 水迷宫测试中显示有认知缺陷。有关 KKAy 小鼠认知功能的研究表明其糖尿病发病 6 周时已出现认知功能的损害,并随着病程的延长程度逐渐加重。本实验研究选择 10 ~ 12 周龄的 KKAy 小鼠,适应性喂养 1 周,灌胃 4 周和 8 周进行比较,发现 18 周龄(发病 5 周以上)小鼠已出现了认知功能的损害,与现有研究结论基本一致。

《灵枢·五变》谓“五脏皆柔弱者,善病消瘴”,消瘴即为糖尿病并发症。《圣济总录》有关糖尿病认知受损的记载:“消渴日久,健忘怔忡”,提示消渴病日久会出现认知功能的障碍。国医大师吕仁和教授认为^[15]“癥瘕积聚”是糖尿病并发症期(中医消瘴期)的主要病理因素,病位在于肌肤、血脉,由于五脏柔弱、陈气久积不化、怒气上逆致血脉不行,化生热毒、热消肌肤,继而产生诸种病症,治疗在于调补气血阴阳、通经络、活血脉、清热毒、调体质量,使阴阳逐渐平衡,并基于“微型癥瘕”的形成提出“消癥散结”的治法。中药复方益消方是国医大师吕仁和教授学术继承人杨晓晖教授在传承吕老对糖尿病并发症“微型癥瘕”学术思想基础上,并通过多年的临床观察总结而创制,提出气虚血瘀、阻滞脑窍、络脉瘀阻是糖尿病脑病的基本病机,脑络微型癥瘕的形成是糖尿病脑病的病理基础,益气化瘀通络为糖尿病脑病的基本治疗原则。益消方具有益气消癥、化痰散结、活血通络的功效,补气益阴以充养脑髓,化痰散结、活血通络以消脑窍之癥结,及早干预以延缓糖尿病脑病的发生发展。

本研究表明,与正常组 C57BL/6J 小鼠比较,模型组 KKAy 小鼠至第 19 周龄时逃避潜伏期显著延长,至第 23 周龄时目标象限所占时间比、初始角度和穿越圆台次较数与正常组及中药组比较虽无明显统计学差异,但均有认知减退的表现,即出现了空间学习和记忆能力的损害,并随着病程的延长而逐渐加重。Morris 水迷宫动物行为学实验结果表明,经 8 周灌服益消方较 4 周灌服可有效提高 2 型糖尿病小鼠的学习和记忆水平,改善认知功能障碍。结合以往益消方的研究成果^[3],益消方可改善糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱、保护神经元细胞,改善空间学习记忆能力,表明益消方干预后可有效地延缓糖尿病小鼠认知功能障碍的发生进程,改善其学习能力及记忆

(下接第 344 页)

化作用的影响,验证了其对于阴虚状态的改善作用,证实了霍山石斛对阴虚状态下细胞因子紊乱的调节作用和增强机体抗氧化力作用,是霍山石斛滋阴清热作用的表现之一,为进一步明确霍山石斛的功效,进而被《中华人民共和国药典》收录提供参考,也为霍山石斛的临床合理应用及相关产品的开发提供实验依据。霍山石斛增强免疫抗氧化作用的物质基础尚需进一步研究。

致谢:感谢北京中医药大学科研实验中心李伟老师、中国人民解放军第302医院全军中药研究所肖小河老师和王伽伯老师对本实验的指导与帮助!

参考文献

- [1]安徽省科学技术委员会.安徽中药志(第2卷)[M].合肥:安徽科学技术出版社,1997:746.
- [2]童晨曦,齐蕾.霍山石斛的研究进展及可持续发展[J].医学综述,2015,21(24):4512-4514.
- [3]司华阳,陈乃东,陈乃富.霍山石斛多糖的分离鉴定及药理活性研究进展[J].天然产物研究与开发,2016,28(3):467-470,445.
- [4]金蓉鸾.11种石斛的总生物碱的测定[J].南京药学院学报,1981,12(16):9-13.
- [5]吴庆生,丁亚平.安徽霍山三种石斛中游离氨基酸分析[J].安徽农业科学,1995,23(3):268-271.
- [6]吴庆生,杨道麒.中药霍山石斛的微量元素分析及TE图谱鉴定[J].微量元素与健康研究,1995,12(1):31-32.
- [7]屈小媛,武玉祥,张久磊.石斛化学成分与药理活性研究进展[J].天津农业科学,2015,21(4):19-23.
- [8]国家药品监督管理局官网.霍山石斛食品数据库[EB/OL].[http://qy1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=](http://qy1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp?tableId=30&tableName=TABLE30&title=国产保健食品&bcId=118103385532690845640177699192)

30&tableName=TABLE30&title=国产保健食品&bcId=118103385532690845640177699192.2018,7,15.

- [9]药智网.霍山石斛食品数据库[EB/OL].<https://db.yaozh.com/baojian?comprehensiveSearchContent=霍山石斛>.2018,7,15.
- [10]侯燕,费文婷,王玉杰,等.霍山石斛对甲状腺素致肾虚小鼠抗疲劳作用研究[J].环球中医药,2018,11(10):1503-1508.
- [11]李慧芬,张学兰,赵资堂.酒蒸女贞子对肾虚模型大鼠睾丸组织氧化应激损伤的保护作用[J].中成药,2014,36(10):2144-2147.
- [12]谢宝刚,方修忠,陈颖,等.基于HPLC-UV的代谢组学方法对六味地黄丸的抗炎药效评价[J].中国中药杂志,2013,37(17):2635.
- [13]李丽.肾虚型围绝经期综合征妇女外周血IL-6、TNF α 的变化及大补阴煎加味治疗的临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(3):136-137.
- [14]杜希岱.六味地黄汤加味治疗甲状腺腺瘤48例[J].陕西中医,1995,16(11):485.
- [15]曹庆雷,罗明刚.运动性疲劳生物标志物的研究进展[J].四川体育科学,2017,36(5):47-52.
- [16]桑琛,李明学.衰老自由基学说和运动对抗自由基损伤的作用[J].吉林体育学院学报,2007,23(1):80-81,140.
- [17]李承军,廖文君,陈玉英,等.老年虚证自由基代谢机理的研究[J].中医杂志,1988,29(12):56-57.
- [18]薛春苗,任汉阳,薛润苗,等.黄精粗多糖对温热药致阴虚模型小鼠抗氧化作用的实验研究[J].河南中医,2006,26(3):24-26.
- [19]夏云建,余刚.霍山石斛多糖干预力竭运动小鼠BUN、MDA、BLA、肝糖原影响的研究[J].湖北体育科技,2012,31(6):650-653.
- [20]李秀芳,邓媛元,潘利华,等.霍山石斛多糖对糖尿病性白内障大鼠眼球晶状体组织抗氧化作用的研究[J].中成药,2012,34(3):418-421.

(2018-09-12 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第339页)

能力,但有关中药复方量效关系及其具体作用环节和靶点尚待进一步研究。

参考文献

- [1]Biessels GJ,Despa F.Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus:mechanisms and clinical implications[J].Nat Rev Endocrinol,2018,14(10):591-604.
- [2]潘政雯,刘安诺,刘鸿雁,等.2型糖尿病患者工作记忆损伤特点、影响因素研究进展[J].山东医药,2018,58(27):105-108.
- [3]Alagiakrishnan K,Sankaralingam S,Ghosh M,et al.Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J].Discov Med,2013,16(90):277-286.
- [4]Strachan MW,Reynolds RM,Marioni RE,et al.Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J].Nat Rev Endocrinol,2011,7(2):108-114.
- [5]王淑洁,王双双.中西医结合治疗对老年糖尿病患者糖代谢、血脂及血流动力学的影响[J].新乡医学院学报,2018,35(7):626-628.
- [6]Zhao Y,Meng X,Luo Y,et al.Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic encephalopathy by activating the Nrf2 pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J].Oncotarget,2018,9(10):9344-9363.
- [7]Huang YC,Tsay HJ,Lu MK,et al.Astragalus membranaceus-Polysaccharides Ameliorates Obesity, Hepatic Steatosis, Neuroinflammation

and Cognition Impairment without Affecting Amyloid Deposition in Metabolically Stressed APPswe/PS1dE9 Mice[J].Int J Mol Sci,2017,18(12):475-583.

- [8]谭剑斌,赵敏,杨杏芬,等.夏枯草对氧化应激损伤的保护作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(4):89-94.
- [9]Chu X,Zhou S,Sun R,et al.Chrysophanol Relieves Cognition Deficits and Neuronal Loss Through Inhibition of Inflammation in Diabetic Mice[J].Neurochem Res.2018 Apr;43(4):972-983.
- [10]田文杨,龙泓竹,吴淑馨,等.自发性糖尿病模型KKAY小鼠海马的形态学改变及中药益气养阴散结复方对其影响[J].长春中医药大学学报,2016,32(6):1129-1132.
- [11]Morris RGM.Spatial localization does not require the presence of local cues[J].Learn Motiv,1981,12(2):239-260.
- [12]王宪玲,贾建平.自发性2型糖尿病小鼠发病早期认知功能的研究[J].首都医科大学学报,2007,28(1):75-77.
- [13]张静.补肾醒脑法对2型糖尿病认知功能障碍小鼠性激素信号通路相关激素水平、海马Er α 和Er β mRNA的影响研究[D].成都:成都中医药大学,2016.
- [14]Yin H,Wang W,Yu W,et al.Changes in Synaptic Plasticity and Glutamate Receptors in Type 2 Diabetic KK-Ay Mice[J].J Alzheimers Dis,2017,57(4):1207-1220.
- [15]吕仁和,肖永华,刘滔波.分期论治糖尿病[J].药品评价,2008,5(1):35-37.

(2018-09-07 收稿 责任编辑:杨阳)